Sleeping Sickness Bureau
Hommage des auteurs

Tome I 1908 N° 8.

SLEEPING SICKNESS BUREAU
RECEIVED
24 MAY 1909

A. BRODEN et J. RODHAIN

9010 a

Le liquide cérébro-spinal dans la Trypanosomiase humaine

Traitement de la Trypanosomiase humaine

par l'atoxyl et l'orpiment (système LAVERAN) et par la solution arsenicale de LŒFFLER

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. paM
WC705
1908
B86L2

EXTRAIT

DU

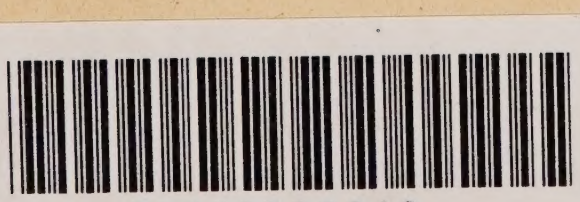
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique

PARIS

MASSON & Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain (6e)


22200133242

EXTRAIT du Bulletin de la Société de Pathologie exotique,
Tome I, n° 8, 1908.

SLEEPING SICKNESS BUREAU.
LIBRARY.

Le liquide cérébro-spinal dans la Trypanosomiase humaine

Par A. BRODEN et J. RODHAIN.

Dans cette courte notice, nous ne donnerons qu'un résumé succinct des observations que nous avons pu faire, à l'examen du liquide cérébro-spinal de nombreux nègres trypanosomiés.

Caractères physiques. — *Pression :* elle est très variable chez les individus trypanosomiés. Chez tel malade, arrivé à un stade avancé de la trypanosomiase, la pression du liquide céphalo-rachidien n'est pas augmentée et le liquide s'écoule goutte à goutte par l'aiguille de Tuffier. Chez tel autre malade, à la première période de l'infection, la pression est notablement augmentée, et le liquide sort en un petit jet. Il n'y a pas, sous ce rapport, de règle fixe.

Coloration : au premier stade de la trypanosomiase, le liquide cérébro-spinal est clair, limpide, comme chez l'homme normal. A une période avancée de la maladie, le liquide devient trouble et l'intensité du trouble varie naturellement avec la quantité d'éléments cellulaires contenus dans le liquide. En dehors d'une infection microbienne, nous n'avons jamais constaté de teinte jaune ou jaune verdâtre.

Caractères chimiques. — Nous avons recherché dans le liquide céphalo-rachidien des trypanosomiés, l'albumine, le glucose et la choline.

Albumine : qualitativement, elle pouvait être recherchée par le procédé simple et rapide, la chaleur en présence d'un peu d'acide acétique. Nous avons reconnu bien vite la nécessité de recher-

cher quelle espèce d'albumine se trouvait dans le liquide cérébro-spinal, et dans ce but nous avons employé des méthodes permettant de déceler isolément la globuline et la sérine.

Pour la précipitation des globulines, nous nous sommes servis ou de la méthode de Von Hammersten, saturation du liquide par le sulfate de magnésie, ou du sulfate ammonique à demi-saturation.

Après filtration du liquide, les sérines étaient précipitées, dans le premier cas, par la chaleur en présence de l'acide acétique; dans le deuxième cas, par saturation complète par le sulfate ammonique.

L'emploi de l'une ou l'autre de ces deux méthodes, pour l'examen du liquide céphalo-rachidien de nombreux malades trypanosomiés, de malades souffrant d'autres affections ou de nègres normaux, nous a permis de conclure; *le liquide cérébro-spinal renferme toujours et de la globuline et de la sérine.*

D'une façon générale, la globuline et la sérine ne se trouvent qu'en quantité très faible dans le liquide céphalo-rachidien des gens normaux et des malades trypanosomiés à la première période. La quantité de ces albumines augmente notablement chez les malades à un stade avancé de la trypanosomiase.

Quantitativement, nous avons dosé les albumines totales au moyen de la méthode d'Esbach. De nombreux essais nous permettent de dire que, dans un liquide cérébro-spinal normal, la quantité d'albumine totale ne dépasse pas 0,25 o/oo. Cette quantité est notablement augmentée dans le liquide des malades trypanosomiés à un stade avancé: elle atteint rarement 1 o/oo.

Glucose: pour la recherche du glucose, nous avons employé la liqueur de Fehling diluée avec 4 parties d'eau, et nous pouvons conclure: quel que soit le stade auquel est arrivé le malade trypanosomié, son liquide cérébro-spinal réduit toujours la liqueur de Fehling. Cette substance réductrice a été reconnue depuis longtemps comme du glucose.

Choline: dans aucun cas de trypanosomiase humaine, nous n'avons pu déceler dans le liquide céphalo-rachidien la présence de la choline (méthode de Denigès).

Caractères cytologiques.— Dans la trypanosomiase humaine, l'examen du liquide céphalo-rachidien, au point de vue cytologique, est d'une importance capitale.

Nous nous sommes bien trouvés de l'emploi de la méthode suivante.

La ponction lombaire est faite au moyen de l'aiguille de TUFFIER. Pour réduire à un minimum les dangers d'indisposition, nous ne recueillons que 5 cc. de liquide, qui sont centrifugés pendant 10 minutes à une vitesse de 1.900 à 2.000 tours. Le liquide est décanté prudemment, de façon à laisser sur le culot 1/10 de cc. Ce culot est examiné au microscope au moyen du compteur de globules THOMA-ZEISS.

Ce procédé nous permet de déterminer rapidement le nombre d'éléments cellulaires par mm^3 de liquide cérébro-spinal, et nous renseigne en même temps sur la nature de ces éléments.

L'étude des éléments cellulaires se fait à frais, après coloration *in vivo* au moyen du vert de méthyle en solution acide, ou enfin après fixation-coloration.

Quant au nombre des éléments cellulaires, d'accord avec différents neurologistes, nous avons considéré comme limite normale le chiffre de 5 cellules par mm^3.

Chez les malades trypanosomiés, les chiffres sont extrêmement variables. A un stade avancé de la trypanosomiase, il n'est pas rare de compter dans le liquide cérébro-spinal, plusieurs centaines, jusque 1.000 et 1.200 cellules par mm^3.

Quant à la nature de ces cellules, on sait qu'à l'état normal l'on ne trouve dans le liquide cérébro-spinal que des petits lymphocytes. La réaction pathologique initiale dans la trypanosomiase, est une lymphocytose simple. A un stade plus avancé, il se mêle aux petits lymphocytes, des lymphocytes d'un volume plus considérable, et plus tard des éléments vacuolisés et probablement de rares éléments endothéliaux. En dehors de toute infection microbienne, il ne se présente dans le liquide cérébro-spinal des malades trypanosomiés que de très rares myélocytes. Les rares éléments de cette nature que nous avons vus dans quelques cas, étaient toujours éosinophiles.

L'examen cytologique et la numération des cellules du liquide cérébro-spinal, rendent dans la trypanosomiase humaine les plus grands services pour le pronostic et le traitement.

Au point de vue du pronostic, si la trypanosomiase à la première période constitue une affection sérieuse, on peut néanmoins, avec la thérapeutique actuelle, espérer la guérir chez un grand

nombre de malades. Par contre, lorsque le système nerveux central a subi des atteintes, le pronostic devient très grave. Bien longtemps avant la clinique, l'examen cytologique du liquide cérébro-spinal nous renseigne sur ce point.

Au point de vue du traitement, l'examen cytologique du liquide cérébro-spinal est plus important encore. Quelle qu'ait été la durée du traitement, quel que soit l'état clinique du malade, le traitement de la trypanosomiase ne pourra être interrompu que lorsque le liquide cérébro-spinal est normal.

Pour l'appréciation de la guérison, apparente ou réelle du malade, l'examen cytologique du liquide cérébro-spinal rendra les plus grands services. Certes, cet examen ne devra pas nous faire rejeter d'autres moyens de contrôle, et nous estimons que l'examen du sang, notamment après centrifugation, a une valeur capitale.

Dans un rapport définitif, nous donnerons les détails de toutes nos observations.

(*Laboratoire et Hôpital des noirs à Léopoldville, Congo belge.*)

Traitement de la Trypanosomiase humaine par l'atoxyl et l'orpiment (système Laveran)

Communication préliminaire

Par A. BRODEN et J. RODHAIN.

Dans une communication récente (1), LAVERAN a fait connaître les résultats heureux obtenus dans le traitement des trypanosomiases expérimentales, en combinant les injections d'atoxyl avec l'administration par la bouche d'orpiment ou trisulfure d'arsenic.

Sur la proposition du distingué savant français, cette méthode de traitement a été essayée chez l'homme, à l'Etat du Congo, et

(1) *C. R. Acad. d. Sc.*, 4 novembre 07.

nous donnons ci-dessous les constatations que nous avons pu faire.

D'après les indications de LAVERAN, résumées dans une circulaire gouvernementale, le traitement serait appliqué de la façon suivante :

L'homme atteint de trypanosomiase recevrait 8 injections de 50 centigrammes d'*atoxyl*, les injections se faisant chaque cinquième jour. Chaque injection serait suivie, le surlendemain, de l'administration par la bouche, d'*orpiment* à doses croissantes. La dose initiale d'orpiment serait de 3 centigrammes en 3 fois ; cette dose serait augmentée régulièrement de 2 centigrammes, jusqu'à atteindre 15 centigrammes.

Ce traitement comporte donc une durée de 31 jours. Nous ne cacherons pas qu'*a priori*, ce traitement nous a paru bien court pour arriver à un résultat définitif.

Avant d'appliquer ce traitement mixte à l'homme, nous avons voulu nous rendre compte du degré d'action de l'orpiment ou trisulfure d'arsenic, employé seul. Le tableau ci-dessous résume nos essais. Les doses d'orpiment ont été données en deux fois, moitié le matin et moitié le soir.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Dose (centigram)	3	4	4	4	4	4	6	8	9	10	10
1) Bongo ♂. . .						P = +					P = +
2) Yape ♂ . . .						P = +			P = +		
3) Goteme ♀ . .						P = +			P = +		

Jour	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Dose (centigram.)	12	12	13	14	16	20	22	24	24	24	0
1) Bongo ♂. . .					P = +		P = +		P = +		P = +
2) Yape ♂ . . .					P = +		P = +		P = +		P = +
3) Goteme ♀ . .			P = +		P = 0	rien donné			P = +		—

P = ponction des ganglions ; + indique présence de trypanosomes.

Du tableau ci-dessus il résulte :

Chez les 2 malades, *Bongo* et *Yape*, l'orpiment donné à doses

croissantes depuis 3 centigrammes par jour jusqu'à 24 centigrammes, soit 2,47 grammes en 21 jours, n'a pu faire disparaître les trypanosomes de la circulation périphérique ;

Chez la malade *Goteme,* les trypanosomes furent absents des ganglions le 16e jour, après absorption de 1,25 gr. d'orpiment. Mais l'administration de l'orpiment étant interrompue, les parasites réapparurent dans les ganglions déjà le 4e jour après la cessation du traitement. Disparition trop momentanée des parasites pour qu'on puisse la dire réelle.

De ces quelques faits, nous croyons pouvoir conclure que l'*orpiment seul, administré par la bouche chez l'homme trypanosomié, n'exerce sur les parasites qu'une action bien faible.*

Nous avons ensuite appliqué le traitement Laveran — atoxyl et orpiment — à 14 malades pris au hasard. D'une façon générale, tous ces malades ont très bien supporté le traitement, et chez presque tous, l'état de santé général s'est notablement amélioré.

Comme moyen de contrôle sur l'efficacité du traitement, nous nous sommes basés sur l'examen du liquide cérébro-spinal et du sang centrifugé.

Nous signalons dans la note précédente, la façon dont nous procédons pour l'examen du liquide cérébro-spinal et de sa teneur en éléments cellulaires. Nous nous bornerons à dire ici que nous croyons être en droit d'affirmer que, chez l'homme atteint de trypanosomiase, une diminution du nombre des éléments figurés du liquide céphalo-rachidien doit être considérée comme signe d'amélioration dans l'état du malade ; — que, inversement, une augmentation en nombre de ces mêmes éléments est symptôme d'aggravation.

L'examen du sang a toujours porté sur une quantité de 9 à 10 cc., soumise à des centrifugations successives.

Le tableau suivant résume nos constatations :

	Liquide cérébro-spinal : leucoc par mm³		Sang centrifugé
	Avant le traitement	Après le traitement	Après le traitement
1) Fataki ♂ .	7.2	32 jour : 4 7	7 jour : Tr = o
2) Npolo ♀ .	8.4	32 » : 4.3	7 » : Tr = o
3) Lokama ♂	4	32 » : > 1	25 » : Tr = o
4) Ngendja ♂.	2	32 » : 3.7	21 » : Tr = o
5) Eali ♂ . .	750 Tr = +	22 » : 196 Tr = o	4 » : Tr = o
6) Sumbi ♀ .	193 Tr = +	22 » : 32 Tr = o	13 » : Tr = o
7) Kilinga ♂ .	8	24 » : 4.7	17 » : Tr = o
8) Poi ♂ . .	4	24 » : 3 7	17 » : Tr = o
9) Milembo ♂.	76	22 » : 39	12 » : Tr = o
10) Kalama ♂ .	600	22 » : 218	4 » : Tr = o
11) Bokumu ♂.	625 Tr = +	22 » : 30	13 » : Tr = o
12) Gomindu ♂	1 000	22 » : 350	17 » : Tr = o
13) Nguma ♂ .	3.7	32 » : 17	21 » : Tr = o
14 Lokenie ♂	32.8	24 » : 47	12 » : Tr = +

Des faits indiqués dans le tableau ci-dessus, nous pouvons déduire :

Au point de vue du liquide cérébro-spinal, le nombre des leucocytes a diminué chez 12 malades sur 14 (Nous faisons abstraction, pour le moment, de la présence ou de l'absence des trypanosomes) ;

Chez 2 malades, le nombre de leucocytes a augmenté ;

Quant à *l'examen du sang, l'un des malades présenta des trypanosomes en circulation déjà le 12e jour après la cessation du traitement.*

En somme, il y eut amélioration chez 12 malades, aggravation chez 2 autres.

Il serait téméraire de vouloir tirer de ces quelques faits une conclusion définitive.

En constatant les améliorations chez certains malades, nous ne devons pas oublier que ces sujets, jusque-là astreints au travail, étaient, depuis le début du traitement, au repos pour ainsi dire complet et avaient une nourriture abondante. Repos et bonne alimentation ne sont certes pas deux facteurs à négliger.

D'un autre côté, les aggravations ou rechutes ne nous étonnent pas. Nous avons dit tout au début que, *a priori*, le traitement nous paraissait d'une durée trop courte.

Tous nos malades sont gardés en observation et seront éventuellement soumis à une nouvelle cure. Nous communiquerons ces résultats ultérieurement.

[*Laboratoire de Léopoldville (Congo belge).*]

Traitement de la Trypanosomiase humaine par la solution arsenicale de Lœffler

Communication préliminaire

Par A. BRODEN et J. RODHAIN.

Après la publication de Lœffler et Rühs (1), relatant les bons résultats obtenus, dans le traitement des trypanosomiases expérimentales, par l'emploi de l'acide arsénieux en solution neutre, nous avons expérimenté ce traitement chez l'homme.

Lœffler prépare la solution en dissolvant 1 gramme d'acide arsénieux dans 10 cc. de soude caustique normale, portés à ébullition ; il neutralise cette solution au moyen de 10 cc. d'acide chlorhydrique normal.

Il nous a paru plus pratique de faire cette neutralisation en employant comme indicateur la phénolphtaléine.

Aux 20 cc. de solution arsénicale, l'on ajoute ensuite de l'eau distillée jusqu'à avoir 100 ou 1.000 cc., selon que l'on veut disposer d'une solution à 1 o/o ou 1 o/oo. Suivant la dilution, cette solution renferme donc 1 centigramme par 1 cc. ou par 10 cc.

La solution de Lœffler *en injections hypodermiques.* — En injection sous la peau, nous nous sommes servis de la solution au millième, soigneusement stérilisée.

Même à cette dilution, les injections sont irritantes et provoquent localement un œdème douloureux persistant durant plusieurs jours. Cette réaction locale est évidemment en rapport avec la dose ou quantité de solution injectée.

(1) *Deutsche med. Wochenschr.*, 1907, n° 34.

D'une façon générale, la solution de LŒFFLER exerce sur l'organisme une action identique à celle des autres arsenicaux. Bornons-nous à signaler ici l'amélioration de l'état général et la régression des ganglions lymphatiques.

Nous avons recherché tout d'abord quelles étaient les doses de solution de LŒFFLER, tolérées en injection hypodermique.

Ci-dessous 2 exemples:

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Waye ♂ .	0,01	0,02 P = +	0,02 P = +		P = 0	P = 0			P = 0			P = +
Ileka ♂ .	0,01	0,02		0,02 P = +		0,02 P = +			3P = 0			P = +

P = ponction des ganglions. — Les doses marquées indiquent la quantité d'acide arsénieux.

Des doses de 2 centigrammes d'acide arsénieux en injection hypodermique sont bien tolérées;

L'accumulation de 2 ou 3 doses de 2 centigrammes fait disparaître les trypanosomes de la circulation périphérique;

La rechute peut se produire déjà le 6e jour.

Nous avons recherché ensuite quelle était la *dose minima unique* nécessaire pour obtenir la disparition des trypanosomes de la circulation périphérique.

Le tableau ci-dessous est instructif à cet égard.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8
Itambala ♂. . .	0,05	P = +						
Jepere ♂ . . .	0,05	P = +		0,05	P = +			
Kalombo ♂. . .	0,10	P = 0	P = 0					P = 0

Des faits consignés ci-dessus, nous pouvons conclure:

Une dose de 5 centigrammes d'acide arsénieux (préparé d'après LŒFFLER), *en injections hypodermique, est insuffisante pour faire disparaître les trypanosomes de la circulation périphérique dans les 24 heures;*

Une dose de 10 centigrammes fait disparaître les parasites rapidement et pour plusieurs jours.

Peut-on, au moyen de la solution de LŒFFLER, obtenir des guérisons? Nous citerons quelques exemples.

1° *Jepere* ♂ a reçu les doses suivantes :

Le 29-XI-07, le 2, 10 et 14-XII-07, chaque fois 0.05 en injection ; le 18-XII-07 = 0.10 gr. ; — soit 4 doses de 0.05 et 1 de 0.10 ou en tout 0.30 gr. en injection sous-cutanée.

Depuis lors les examens de lymphe ganglionnaire et de sang ont été constamment négatifs. En dernier lieu, une ponction lombaire faite le 19-VI-08, montra un liquide cérébro-spinal normal (2.5 leucocytes par mm³).

2° *Itambala* ♂ ; le 29-XI-07, le 2, 10 et 14-XII-07, chaque fois 0,05 gr. ; — le 18-XII-07 = 0.10 gr. ; — soit 4 doses à 0.05 gr. et 1 à 0.10, ou en tout 0.30 gr.

Depuis lors tous les examens de lymphe et de sang furent négatifs ; en dernier lieu une ponction lombaire faite le 16-VI-08, montra un liquide cérébro-spinal normal (3.7 leucocytes par mm³).

3° *Waye* ♂ : le 18-XI-07, reçoit 0,01 gr. ; les 19 et 20-XI-07, chaque fois 0.02 gr. ; le 3-XII-07, 0.10 gr. ; — soit en tout, 0,15 gr.

Depuis lors tous les examens furent négatifs. Le 17-VI-08 la ponction lombaire montra un liquide cérébro-spinal normal.

De ces quelques cas heureux, nous ne voulons pas conclure. Nous savons, en effet, qu'à certains malades atteints de trypanosomiase, il suffit de l'appoint d'une quantité quelconque minime d'arsenic, pour débarrasser leur organisme des trypanosomes. Nous reviendrons sur ce sujet ultérieurement.

La solution de LOEFFLER *administrée par la bouche.* — Quelques essais préliminaires nous ont tôt démontré qu'il ne fallait pas songer à pouvoir donner *per os* les doses considérables de 10 centigrammes, administrées en injection hypodermique.

Nous nous sommes arrêtés alors à l'administration journalière de doses moindres prises en 2 ou 3 fois.

Nous donnons dans le tableau ci-dessous quelques exemples:

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1) Kiambo .	0.015	0,02	0,03	0,04	0,02	0,015	0,04	0,03		2 P=0		le 15 et 30 j : P=0
2) Likonga .	0,02	0 02	0,025	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	2 P=0			le 16e j : P=0
3) Olita .	0 005	0,005	0,015	0,02	0,025	0,03	0,04	0,03	0,02	2 P=0		le 31 j. P=+ *rechute*
4) Bioko. .	0,015	0,02	0,03	0,03	0,01	0,03	2 P=0					
5) Baluba ..	0,01	0,02	0 02	0 03	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	P=0		le 17e j. : P=0
) Bongo. .	0 02	0,03	0,04	0,04	0 02	0,02	P=0				P=0	
6) Yaps . .	0,02	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	P=0				P=0	

Des faits signalés ci-dessus, nous pouvons conclure: *par de*

petites doses journalières de solution arsenicale de LŒFFLER, *prises* per os, *l'on obtient en peu de jours la disparition des trypanosomes de la circulation périphérique.*

Bien que la solution de LŒFFLER soit beaucoup moins irritante pour le tube digestif que l'ancienne liqueur de FOWLER, elle occasionne néanmoins, après un temps variable, des troubles gastriques ou intestinaux. Il y a, à cet égard, une susceptibilité très variable suivant les individus.

D'une façon générale, nous croyons préférable de ne pas dépasser la dose de 3 centigrammes par jour, et de suspendre le traitement au moindre dérangement gastrique ou intestinal.

Nous communiquerons ultérieurement les résultats éloignés de cures à l'arsenic de LŒFFLER, poursuivis pendant plusieurs mois.

Considérations générales. — La solution arsenicale de LOEFFLER, employée en injections sous-cutanées, à dose convenable — 10 centigrammes au minimum — exerce une action énergique sur les trypanosomes de la circulation périphérique.

Malheureusement, ces injections sont douloureuses et guère tolérées par les malades.

Administrée par la bouche, l'action de la solution de LOEFFLER est moins rapide, mais néanmoins absolument évidente.

Mais la disparition des trypanosomes de la circulation périphérique, sous l'action d'un médicament quelconque, ne permet pas de conclure à la valeur curative *absolue* de cette substance.

Il faut, en outre, examiner s'il ne se produit pas de rechute et ensuite si, sous l'action du médicament, le liquide cérébro-spinal altéré revient et reste à la normale.

Absence de trypanosomes dans la circulation périphérique et liquide cérébro-spinal normal, sont les deux conditions principales qui doivent être réunies même alors que le traitement a été interrompu depuis longtemps.

Dans une note ultérieure, nous dirons si ces conditions peuvent être obtenues par la solution arsenicale de LŒFFLER.

[*Laboratoire de Léopoldville (Congo belge).*]

LAVAL. — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET Cie

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE